

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-129180
 (43)Date of publication of application : 17.05.1990

(51)Int.CI. C07D401/14
 C07D403/04
 C07D405/14
 // A61K 31/50

(21)Application number : 63-280183	(71)Applicant : MORISHITA PHARMACEUT CO LTD
(22)Date of filing : 04.11.1988	(72)Inventor : TAKEHARA HIROYUKI TSUKAMOTO ZENJI UENISHI KEIJI ASAUMI YOSHIO KOSEGI KOJI ISHIZUKA YASUHIRO YAGINUMA HIDEYA

(54) 1-(1H-IMIDAZOL-1-YL)PHTHALAZINE DERIVATIVE

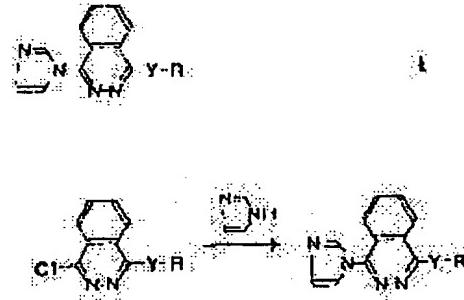
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: 1-(1H-imidazol-1-yl)phthalazine derivative of formula I (Y is -NR-, -O- or -S-; R is 1-10C alkyl, 2-4C alkyl containing hydroxyl group, allyl, 3-methoxypropyl, tetrahydrofurfuryl, furfuryl, benzyl which may be substituted with Cl or alkyl, phenethyl, pyridylmethyl or phenyl which may be substituted with Cl, provided that R is not substituted phenyl nor non-substituted phenyl in case Y is -NH-).

EXAMPLE: 1-(1H-imidazol-1-yl)-4-(methylamino)phthalazine.

USE: Useful as an antithrombotic agent with high safety capable of oral and parenteral administrations.

PREPARATION: A reaction is carried out as shown by the reaction formula to obtain the objective compound of formula I.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑫ 公開特許公報 (A)

平2-129180

⑬ Int.Cl.⁵C 07 D 401/14
403/04
405/14

// A 61 K 31/50

識別記号

序内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)5月17日

ACB

6742-4C
6742-4C
6742-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 1-(1H-イミダゾール-1-イル)フタラジン誘導体

⑯ 特願 昭63-280183

⑰ 出願 昭63(1988)11月4日

⑱ 発明者 竹原 広幸	滋賀県野洲郡野洲町大篠原1823-1
⑲ 発明者 塚本 善次	滋賀県神崎郡五個荘町川並715
⑳ 発明者 上西 啓司	滋賀県守山市勝部町1078
㉑ 発明者 浅海 芳夫	滋賀県甲賀郡甲西町菩提寺1491-66
㉒ 発明者 小瀬木 幸司	滋賀県甲賀郡水口町古城ヶ丘3-22
㉓ 発明者 石塚 泰博	滋賀県守山市横江町295-8
㉔ 発明者 柳沼 英哉	滋賀県甲賀郡甲西町三雲2030-89
㉕ 出願人 森下製薬株式会社	大阪府大阪市東区道修町4丁目29番地

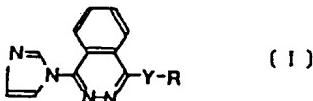
明細書

1. 発明の名称

1-(1H-イミダゾール-1-イル)フタラジン誘導体剤

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式 (I)



(式中、Yは-NH-, -O-, -S-を示す。RはC₁~C₄の直鎖又は分枝鎖アルキル基、水酸基を含むC₂~C₄の直鎖又は分枝鎖アルキル基、アリル基、3-メトキシプロピル基、テトラヒドロフルフリル基、フルフリル基、塩素原子又はアルキル基で置換せることもあるベンジル基又はフェネチル基、ビリジルメチル基又は塩素原子で置換せることもあるフェニル基を示す。但し、Yが-NH-の場合、Rは無置換又は置換フェニル基を除く。)で表される1-(1H-イミダゾール-1-イル)フタラジン誘導体。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、抗血栓薬として有用な1-(1H-イミダゾール-1-イル)フタラジン誘導体に関するものである。

〔従来の技術〕

フタラジン誘導体として英國特許第1303061号及び特開昭60-218377に1-アルキルアミノ-4-フェニルフタラジン誘導体が開示されている。また、ジャーナル オブ メディカル ケミストリー (J. Med. Chem., 12, 555, (1969)) に1-アルキルオキシ-4-フェニルフタラジン誘導体が開示されている。

しかしながら、イミダゾール環を持つフタラジン誘導体については、なんら示唆するところはない。

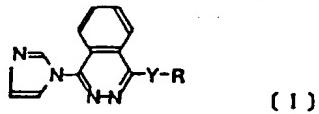
〔発明が解決しようとする課題〕

近年、高齢化社会が進むにつれて血栓症をはじめとする成人病の増加がクローズアップされてき

ており、特にこれらの疾患を抗血小板剤を用いて予防或いは治療しようとする試みが注目されている。抗血小板剤としては、その作用機序から種々の薬剤が使用されているが、実際に臨床に応用されている薬剤は数少なく、必ずしも満足できるものではない。本発明者らは種々の血栓症の予防或いは治療剤として安全性の高い、また優れた薬効を示す化合物を得ることを目的として鋭意研究を重ねた。その結果、1-(1H-イミダゾール-1-イル)フタラジン誘導体(1)の中に所期の目的を達成する優れた化合物を見出し本発明を完成した。

〔課題を解決するための手段〕

本発明は、下記一般式(1)で表される1-
(1H-イミダゾール-1-イル)フタラジン誘
導体に係わる。



(式中、Yは $-NH-$, $-O-$, $-S-$ を示す。)

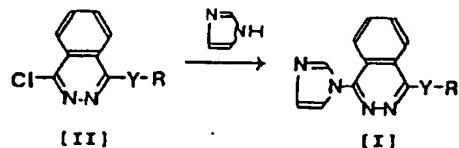
3-メチルブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブロピルアミノ基、1, 2-ジメチルブロピルアミノ基、1-メチルブチルアミノ基、1-メチルブロピルアミノ基、2-ヒドロシキエチルアミノ基、2-ヒドロキシプロピルアミノ基、3-ヒドロキシプロピルアミノ基、テトラヒドロフルフリルアミノ基、フルフルリルアミノ基、ベンジルアミノ基、4-クロロベンジルアミノ基、フェネチルアミノ基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ベンチルオキシ基、ブトキシ基、1-メチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブロボキシ基、4-クロロフェノキシ基、2-クロロフェノキシ基、4-クロロベンジルオキシ基、3-メチルベンジルオキシ基、2-クロロベンジルオキシ基、2-ビリジルメトキシ基、3-ビリジルメトキシ基、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、ベンチルチオ基、オクチルチオ基等が例示できる。

本発明化合物は、以下に示す反応式の方法により合成することができる。

RはC₁～C₄の直鎖又は分枝鎖アルキル基、水酸基を含むC₁～C₄の直鎖又は分枝鎖アルキル基、アリル基、3-メトキシプロピル基、テトラヒドロフルフリル基、フルフリル基、塩素原子又はアルキル基で置換せることもあるベンジル基又はフェネチル基、ビリジルメチル基又は塩素原子で置換せることもあるフェニル基を意味する。但し、Yが-NH-の場合、Rは無置換又は置換フェニル基を除く。)

一般式〔I〕において、-Y-Rは具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、ベンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ヘプチルアミノ基、オクチルアミノ基、ヘノニルアミノ基、デシルアミノ基、ウンデシルアミノ基、ドデシルアミノ基、トリデシルアミノ基、テトラデシルアミノ基、ベンタデシルアミノ基、ヘキサデシルアミノ基、ヘプタデシルアミノ基、オクタデシルアミノ基、アリルアミノ基、1-エチルプロピルアミノ基、2-エチルヘキシルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、

反应式



すなわち、本発明化合物〔I〕は1-クロロロフタラジン誘導体〔II〕にイミダゾールを反応させることにより製造することができる。本反応に用いられる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ピリジン等が挙げられるが、無溶媒でもよい。反応温度は50℃～200℃で、反応時間は2時間～24時間で行えるが、60～120℃で、3～

10時間で行うのが好適である。

本反応に用いられる化合物(I)とイミダゾールの使用割合としては、通常前者に対して後者を2~5倍モル使用する。本反応には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、N,N-ジエチルアニリン等の三級アミン類、水素化ナトリウム等の塩基を用いることができるが、塩基としては、過剰のイミダゾールを使用するのが好ましい。

本発明化合物(I)を医薬品として使用する場合、経口的にも非経口的にも投与できる。化合物(I)の投与量は患者の年令、体重、或いは疾患の程度などにより異なるが通常一日当たりの投与量は5~2000mg、好ましくは10~500mgである。

更に本発明の化合物(I)は経口又は非経口投与に適した賦形剤との混合物の形で用いることができる。このような賦形剤としては、例えば、乳糖、ショ糖、カオリン、結晶セルロース、コーンスターチ、ステアリン酸マグネシウム、グルコ-

ス、タルク、塩化ナトリウム、レシチン、ゼラチン、ペプチン、植物油などをあげることができる。また、種々の剤形をとることができ、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、丸剤などの固形製剤をとることができ、安定剤、潤滑剤、乳化剤等の補助剤を含むものであってもよい。

次に実施例を挙げて本発明を説明する。

(実施例1)

1-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-(メチルアミノ)フタラジン

1-クロロ-4-(メチルアミノ)フタラジン2.7gとイミダゾール4.7gを50mlのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、100°Cで7時間加熱攪拌した。減圧下に溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した残渣をエタノール-イソプロピルエーテルの混液から再結晶して、融点278-280°Cの白色粉末状結晶1.0g(収率30%)を得た。

元素分析: C₁₂H₁₁N₃として

理論値(%): C, 63.98; H, 4.92; N, 31.09

実測値(%): C, 63.73; H, 4.81; N, 31.30

NMR(DMSO-d₆) δ: 3.11(3H,d,J=3.6Hz,NHCH₃), 7.22(1H,s,イミダゾール-H), 7.56(1H,d,Ar-H), 7.66(1H,s,イミダゾール-H), 7.86-8.00(3H,m,Ar-H+NH), 8.11(1H,s,イミダゾール-H), 8.34(1H,d,J=8Hz,Ar-H).

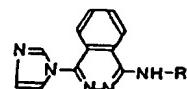
Mass (m/z): 225(M⁺)

(実施例2~25)

実施例1の方法に従い、イミダゾールと対応する1-アルキルアミノ-4-クロロフタラジンを反応させることにより、実施例2~25の化合物を合成した。得られた化合物の融点と収率を一括して第1表に記載する。

(以下余白)

第1表



No.	R	融点(°C)	收率(%)
2	CH ₃	278-280	30
3	C ₂ H ₅	238-240	44
4	(CH ₂) ₂ CH ₃	236-238	44
5	(CH ₂) ₃ CH ₃	188-189	49
6	(CH ₂) ₄ CH ₃	151-153	29
7	(CH ₂) ₅ CH ₃	149-150	67
8	CH ₂ C(CH ₃) ₃	171-175	48
9	CH ₂ CH ₂ OH	263-265	77
10	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	168-170	64
11	CH(C ₂ H ₅) ₂	185-187	59
12	CH ₂ CH-CH ₃	228-230	77
13	CH ₂ CH(OH)CH ₃	205-209	28
14	CH ₂ CH(C ₂ H ₅)(CH ₃) ₂ CH ₃	148-150	68
15	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	176-178	27

16	<chem>CH2CH(CH3)2</chem>	201-203	66
17	<chem>CH2CH2CH(CH3)2</chem>	168-170	50
18	<chem>CH(CH3)CH(CH3)2</chem>	177-179	45
19	<chem>CH(CH3)(CH2)2CH3</chem>	148-150	45
20	<chem>CH(CH3)(C2H5)</chem>	198-200	67
21		143-145	54
22		225-227	36
23		204-206	53
24		204-206	58
25		167-169	85

〔実施例26〕

1-(n-デシルアミノ)-4-(1H-イミダゾール-1-イル)フタラジン
1-クロロ-4-(n-デシルアミノ)フタラジン4.0gとイミダゾール5.0gを100°Cで4時間加熱攪拌した。反応混合物をクロロホルムに溶解し、水洗後、

無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して、融点123-125°Cの白色粉末状結晶1.8g(収率41%)を得た。

元素分析: C₂₁H₃₁N₃として

理論値(%): C, 71.76; H, 8.32; N, 19.93

実測値(%): C, 71.61; H, 8.22; N, 19.84

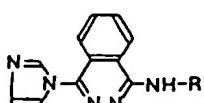
NMR(DMSO-d₆) δ: 0.76-1.00(3H,m,(CH₂),CH₃), 1.12-1.60(14H,m,CH₂CH₂(CH₂),CH₃), 1.60-2.00(2H,m,CH₂CH₂(CH₂),CH₃), 3.68(2H,q J=4Hz, NHCH₂), 7.24(1H,s,イミダゾール-H), 7.52-7.80(3H,m,イミダゾール-H+Ar-H+NH), 7.80-8.00(2H,m,Ar-H), 8.08(1H,s,イミダゾール-H), 8.40-8.60(1H,s,Ar-H),

Mass (m/z): 351 (M⁺)

〔実施例27~36〕

実施例26の方法に従い、イミダゾールと対応する1-アルキルアミノ-4-クロロフタラジンを反応させることにより、実施例27~36の化合物を合成した。得られた化合物の融点と収率を一括して第2表に記載する。

第2表



No.	R	融点 (°C)	収率 (%)
27	(CH ₂) ₂ CH ₃	129-131	47
28	(CH ₂) ₃ CH ₃	113-115	40
29	(CH ₂) ₄ CH ₃	123-125	41
30	(CH ₂) ₅ CH ₃	120-122	32
31	(CH ₂) ₆ CH ₃	116-118	18
32	(CH ₂) ₇ CH ₃	115-118	43
33	(CH ₂) ₈ CH ₃	110-111	46
34	(CH ₂) ₉ CH ₃	115-117	24
35	(CH ₂) ₁₀ CH ₃	110-113	37
36	(CH ₂) ₁₁ CH ₃	117-121	58

〔実施例37〕

1-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-(2,2-ジメチルアミノ)フタラジン
1-クロロ-4-(2,2-ジメチルプロピルオキシ)フ

タラジン4.0gとイミダゾール5.4gを100°Cで4時間加熱攪拌した。反応混合物をクロロホルムに溶解し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した残渣をエタノール-イソプロピルエーテルから再結晶することにより、融点173-175°Cの白色プリズム状結晶3.4g(収率75%)を得た。

元素分析: C₁₈H₂₇N₃Oとして

理論値(%): C, 68.06; H, 6.43; N, 19.85

実測値(%): C, 68.35; H, 6.87; N, 20.00

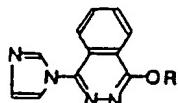
NMR(DMSO-d₆) δ: 1.13(9H,s,C(CH₃)₃), 4.32(2H,s,CH₂(CH₃)₂), 7.77(1H,s,イミダゾール-H), 7.77-7.83(1H,m,Ar-H), 8.07-8.17(2H,m,Ar-H), 8.22(1H,s,イミダゾール-H), 8.33-8.36(1H,m,Ar-H).

Mass (m/z): 282 (M⁺)

〔実施例38~47〕

実施例37の方法に従い、イミダゾールと対応する1-アルキルオキシ-4-クロロフタラジンを反応させることにより、実施例38~47の化合物を合成した。得られた化合物の融点と収率を一括して第3表に記載する。

第3表



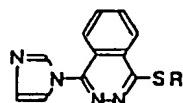
No.	R	融点 (°C)	收率 (%)
38	(CH ₂) ₄ CH ₃	67-69	85
39	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ CH ₃	90-92	22
40	(CH ₂) ₃ CH ₃	96-97	44
41	(CH ₂) ₂ CH ₃	132-133	77
42		159-161	12
43		163-165	8
44		118-120	61
45		195-196	62
46		175-177	61
47		168-170	57

Mass (m/z) : 284 (M⁺)

〔実施例49,50〕

実施例48に従い、イミダゾールと対応する1-アルキルチオ-4-クロロフタラジンを反応させることにより、実施例49,50の化合物を合成した。得られた化合物の融点と收率を一括して第3表に記載する。

第3表



No.	R	融点 (°C)	收率 (%)
49	(CH ₂) ₄ CH ₃	52-55	73
50	(CH ₂) ₂ CH ₃	89-91	64

〔実施例48〕

1-(n-ブチルチオ)-4-(1H-イミダゾール-1-イル)フタラジン

1-(n-ブチルチオ)-4-クロロフタラジン4.2gとイミダゾール5.6gを100mLのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、100°Cで8時間加熱攪拌した。減圧下に溶媒を留去して、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をエタノール-イソプロピルエーテルから再結晶して、融点88-90°Cの白色粉末状結晶2.4g(收率51%)を得た。

元素分析: C₁₅H₁₆N₄Sとして

理論値(%): C, 63.35; H, 5.67; N, 19.70

実測値(%): C, 63.30; H, 5.59; N, 19.68

N M R (DMSO-d₆) δ: 0.95(3H, t J=7Hz, (CH₂)₃CH₃), 1.42-1.57(2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.72-1.84(2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 3.44(2H, t J=7Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃), 7.30(1H, s, イミダゾール-H), 7.83(1H, s, イミダゾール-H), 7.87-7.94(1H, m, Ar-H), 8.08-8.26(3H, m, Ar-H), 8.29(1H, s, イミダゾール-H).

血小板凝聚抑制剤としての製剤例

〔製剤例1〕

有効物質 50mg

乳糖 200mg

結晶セルロース 40mg

ステアリン酸マグネシウム 5mg

上記混合物を常法に従って混合し、打綻することにより主薬50mgを含有する錠剤を得た。

〔製剤例2〕

有効物質 50mg

乳糖 90mg

とうもろこし澱粉 60mg

タルク 30mg

ステアリン酸マグネシウム 10mg

上記混合物を常法に従って造粒し、顆粒剤とする。

〔製剤例3〕

有効物質 10mg

溶解補助剤(所望により使用) 適量

塩化ナトリウム(所望により使用) 適量

注射用蒸留水

1 瓶

計1瓶

上記成分を常法に従って混合し、アンプル充填後滅菌することにより、注射用アンプルを作製する。

(薬理実験)

(1) 血小板凝集抑制作用

本発明化合物の血小板凝集抑制作用をボーンの方法 [G.V.R.Born, Nature, 927-929, (1962)] により測定した。すなわち、日本白色雄性ウサギよりクエン酸加血液を採取し、遠心分離操作により血小板濃度の高い血漿(PR)P および血小板濃度の低い血漿(PPP)を得た。ついで、ジメチルスルフォキシド(DMSO)に溶解した被験化合物 $1.5 \mu\text{L}$ をPRP 270 μL に加え、37°Cで1 分間インキュベーションした後、アラキドン酸を加え凝集を惹起した。凝集反応に伴う透過度の変化をはNNKヘマトローサーで測定した。血小板凝集率は次の様に求めた。すなわち、PRP およびPPP の透過度をそれぞれ0 および 100 %とし、アラキドン酸添加後3

分間の最大透過度を凝集率とした。

凝集抑制率は下式から求めた。

$$\text{凝集抑制率}(\%) = \left(\frac{A - B}{A} \right) \times 100$$

A : 対照群の凝集率

B : 被験化合物処置群の凝集率

被験化合物の各濃度における抑制率を表-4に示す。

第4表

被験化合物 実施例No.	モル濃度	
	10^{-4}	3×10^{-5}
2		56.9
3		87.7
4	100	98.4
5	96.8	100
8	93.5	96.5
10	93.4	61.8
16	93.5	96.5
18	95.1	95.6
23		76.9

24		64.6
39		80.0
40		52.3
41		86.2
42	100	
47		52.4
48	100	
49		100

(発明の効果)

本発明化合物はIn Vitroにおいてアラキドン酸誘発の血小板凝集に対し強力な抑制効果を示すものである。抗血栓薬として、例えば、脳血栓症、脳梗塞症、末梢動静脈閉塞症などの予防及び治療に優れた効果を發揮する。